

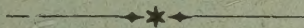
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 75

Les acides aminés dans l'expectoration.

Tyrosino et Tryptophano-réactions

des crachats dans la Tuberculose pulmonaire.



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Février 1924

PAR

Jacques-Camille-Louis-Marc OLLIVIER

Né à POITIERS (Vienne), le 18 février 1894.

Examineurs de la Thèse	{	MM. R. CRUCHET, professeur.....	<i>Président.</i>
		SABRAZÈS, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
		LEURET, agrégé.....	
		DELAUNAY, agrégé.....	



BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1924

1923-1924 — N° 75

Les acides aminés dans l'expectoration.

Tyrosino et Tryptophano-réactions

des crachats dans la Tuberculose pulmonaire.



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Février 1924

PAR

Jacques-Camille-Louis-Marc OLLIVIER

Né à POITIERS (Vienne), le 18 février 1894.

Examineurs de la Thèse	{	MM. R. CRUCHET, professeur.....	<i>Président.</i>
		SABRAZÈS, professeur.....	} <i>Juges.</i>
		LEURET, agrégé.....	
		DELAUNAY, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1924

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON.



PROFESSEURS

MM.	MM.		
Clinique médicale	VERGER.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAËT.	Médecine expérimentale	FERRÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	LAGRANGE.
id.	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DENUCÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	CRUCHET.	Clinique gynécologique	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DENIGÈS.
Anatomie	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	W. DUBREUIL H.
Hygiène	AUCHÉ.	Pathol. ext. et chirurg. opératoire et expériment.	GUYOT.
Médecine légale et déontologie	N.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Physique biologique et clin. d'électricité médicale	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURE.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	BARTHE.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	SELLIER.
Pharmacie	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie). — CARLES (Thérapeutique et pharmacologie).
PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	VILLEMIN.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Histologie.....	LACOSTE.	Médecine légale.....	LANDE.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Chirurgie générale.....	ROCHER.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.....	DUVERGEY.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	PAPIN.
id.....	N.	id.....	JEANNENEY.
Physique biologique et médicale.....	RECHOU.	Obstétrique.....	PERY.
Chimie biologique et médicale.....	HERVIEUX.	id.....	FAUGÈRE.
Médecine générale.....	MAURIAC.	Ophtalmologie.....	TEULIÈRES.
id.....	LEURET.	Oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
id.....	DUPERIÉ.	Pharmacie.....	GOLSE.
id.....	GREYX.		
id.....	MICHELEAU.		
id.....	BONNIN.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Clinique dentaire	CAVALIÉ.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Médecine opératoire	N.	Chimie	N.
Accouchements	PERY.	Pathologie interne	N.
Ophtalmologie	CABANNES.	Chimie analytique	N.
Puériculture	ANDERODIAS.	Hygiène appliquée	N.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. ROCHER.

Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de mon affection et de
ma profonde reconnaissance.

A MES FRÈRES

En souvenir de bonnes années d'enfance.

A MES PARENTS

A MES CAMARADES

TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

1914-1918

A MES AMIS

A MES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE POITIERS
1914-1915

A MES ANCIENS CHEFS
DE LA MARINE
1916-1919

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

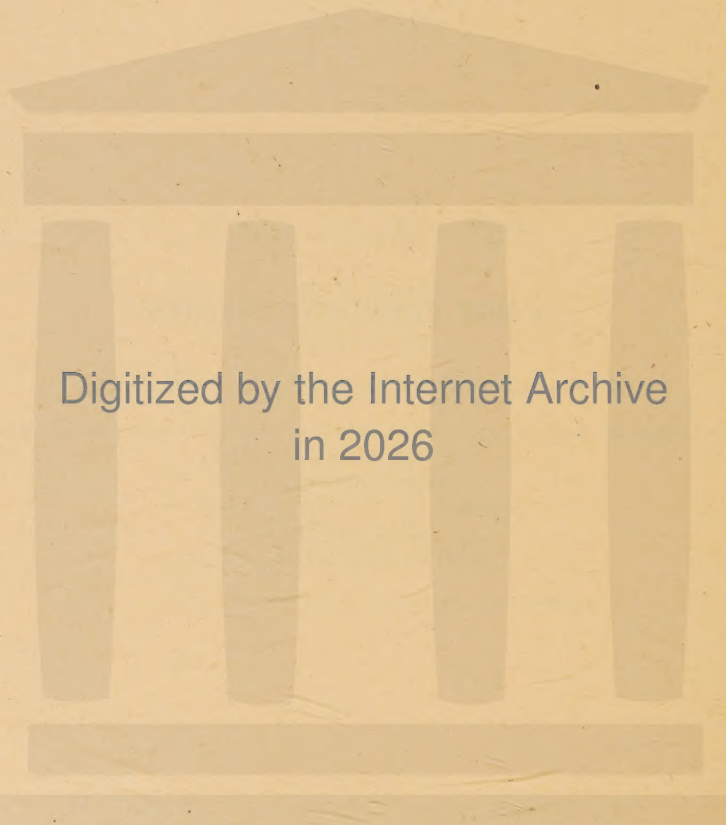
A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. LEURET

*Médecin-Chef du Sanatorium de Pessac,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique,
Croix de guerre.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CRUCHET

*Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Les acides aminés dans l'expectoration.

Tyrosino et Tryptophano-réactions des crachats

dans la Tuberculose pulmonaire.

INTRODUCTION

Est-ce tâche facile que d'établir le diagnostic sûr et certain de la tuberculose pulmonaire? Non! Les matériaux qui servent à son édification sont certes nombreux (matériaux de probabilité, de présomption), mais d'éléments de certitude, un seul existe : c'est la constatation du bacille tuberculeux dans les crachats; soit par l'examen direct, soit après homogénéisation, soit enfin après inoculation au cobaye. Voilà la seule et unique signature de la maladie.

Doit-on pour cela faire les plus grandes réserves sur la réalité d'une tuberculose active alors que la constatation de la présence du bacille n'a pas pu être faite? Les contradictions nombreuses observées ces dernières années dans les divers domaines (bactériologique, radiologique et clinique) permettraient de l'affirmer. Soyons moins sévère et reconnaissons que certains symptômes ou signes ont permis, à l'exclusion des autres, de dépister le mal au début.

On s'est de tout temps occupé de demander à l'expectoration d'un tuberculeux, des renseignements non seulement sur la présence de la maladie, mais encore sur l'état des lésions constatées par les autres moyens d'investigation clinique. Après l'examen histologique du crachat, après l'Albumino-réaction de Roger, c'est dans la Tyrosino-réaction de Monceaux qu'on a cherché à trouver une spécificité de la tuberculose pulmonaire.

Sur les conseils de M. le Professeur agrégé Leuret, médecin-chef du Sanatorium de Pessac (Gironde), nous avons songé à apporter notre faible contribution à l'étude de cette toute dernière question. Celui-ci a bien voulu nous guider dans nos travaux de laboratoire et dans la rédaction de cette thèse; c'est pourquoi nous lui demandons de trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A tous ceux enfin qui, tant à Paris qu'à Bordeaux, ont tenu à faciliter notre tâche vont, au début de ce modeste travail, nos remerciements et notre reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

Historique et exposé des travaux actuels sur la question.

Avant les travaux de M. R. Monceaux, pharmacien, interne à l'Hôpital Cochin, sur la présence des acides aminés dans le crachat tuberculeux; la composition chimique de celui-ci pouvait se résumer ainsi : *de l'albumine, des albumoses et peptones, de la mucine, des cendres (chlorure de sodium, soude, potasse, un peu de sulfate de potassium et beaucoup de phosphates divers, principalement de potasse et de chaux), des graisses enfin (cholestérine, lecithine, etc.)*. Tous ces différents corps avaient été isolés grâce à des réactifs appropriés. Certains même furent dosés. Mais c'est Wanner qui le premier, dans un travail sur la « chimie du crachat », signala que dans le filtrat clair de séparation des albumoses on trouve des acides aminés et, en particulier, de la leucine et de la tyrosine, « Das Wasser Klare Filtrat enthält noch eine gewisse Menge von stickstoffhaltigen Bestandtheilen, vielleicht Aminosäuren, von denen Leucin und Tyrosin im Auswürfeschen wiederholt nachgewiesen worden sind. » (Thèse, 1903).

Depuis cette découverte faite sur des crachats de malades atteints d'affections pulmonaires diverses, la question n'avait pas été reprise. Ce n'est qu'en 1921 que M. Monceaux, étudiant plus spécialement la chimie du crachat tuberculeux, isola toute une série de corps. En septembre 1921, il mit en évidence dans le liquide résultant de l'épuisement par l'eau bouillante des crachats de bacillaires un acide aminé cristallisé qui donna

toutes les réactions de la tyrosine. Par des expériences successives et des examens en séries faits sur des malades du service de M. le Dr Pissavy, à l'Hôpital Cochin, il reconnut que les crachats de tuberculeux avérés paraissaient contenir d'une manière constante une variable proportion de tyrosine.

Dans une première communication à la *Société médicale des hôpitaux de Paris* (24 février 1922), MM. Pissavy et Monceaux pensent que la tyrosine dans les crachats résulterait d'une hydrolyse profonde du tissu conjonctif. Dans une deuxième communication à la même Société (22 décembre 1922), ils assurent que la désintégration des matières protéiques jusqu'au « stade tyrosine » est due à des diastases très puissantes du groupe « trypsine ou érepsine » que certains microbes seulement, tel le bacille tuberculeux et sans doute aussi certains germes d'anaérobies, sont en mesure de sécréter. Les diastases des autres microbes et notamment du streptocoque ne pouvant pousser la désintégration que jusqu'au « stade peptone » (expérience faite avec du bouillon de veau non peptoné sur lequel on avait cultivé des bacilles et qui contenait de la tyrosine; alors que ce bouillon, avant tout ensemencement, en était totalement dépourvu). De là ils ont pensé qu'il serait possible, dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, de créer une Tyrosino-réaction des crachats.

Dans leur communication du 24 février 1922, ces deux auteurs font part des premiers résultats de leurs recherches. Sur 208 cas examinés, ils ont trouvé : 188 Tyrosino-réactions positives et 20 Tyrosino-réactions négatives. Sur les 188 cas positifs : 183 tuberculeux pulmonaires bactériologiquement constatés, 4 cas douteux de bacilliose (2 de ces malades qui ne présentaient pas de signes physiques nets ne sont venus qu'une fois à la consultation; un troisième, bronchiteux et emphysémateux de 24 ans, avait un mal de Pott et une température oscillant autour de 38 degrés; 4 examens bactériologiques furent négatifs; le dernier avait des bruits adventices à l'un des sommets, il ne fut pratiqué chez lui qu'un seul examen bactériologique), enfin 1 cas de gangrène pulmonaire. Sur les 20 cas négatifs : 9 emphysèmes, 1 bronchite simple, 5 bronchites fétides, 1 congestion

pulmonaire passive en rapport avec un rétrécissement mitral, 3 pneumonies franches et enfin 1 gangrène pulmonaire.

Donnant plus d'ampleur à la question, ils ont voulu savoir si la Tyrosino-réaction disparaît quand les ulcérations tuberculeuses sont arrêtées dans leur évolution et ils citent le cas d'un malade traité par pneumothorax artificiel. Avant l'opération : expectoration riche en bacilles (à cette date, la Tyrosino-réaction n'étant pas encore mise en lumière, elle n'a pas pu être pratiquée, mais très vraisemblablement elle aurait été positive). Dix mois après le début du pneumothorax, plus de bacilles dans les crachats et Tyrosino-réaction négative.

Ce qui amène ces auteurs à conclure à cette époque que *jamais* ils n'ont constaté l'existence d'une Tyrosino-réaction négative dans des crachats bacillifères.

Dans leur deuxième communication du 22 décembre 1922, MM. Pissavy et Monceaux sont venus parler à la Société médicale des hôpitaux de Paris de la poursuite de leurs recherches faites en s'attachant surtout à l'étude de cas douteux et à titre de contrôle de la méthode à l'étude de cas dans lesquels la tuberculose n'est pas en cause.

Sur 52 cas : 24 Tyrosino positives : 19 tuberculeux bactériologiquement confirmés, soit après examen direct, soit après homogénéisation, soit après inoculation au cobaye, 2 cas sans bacilles mais en ayant eu autrefois, 1 cas où l'interrogatoire du malade relevait des hémoptysies, l'examen clinique des bruits adventices et l'examen radiologique des marbrures du même côté, 2 cas de touseurs habituels chez qui la tuberculose ne put être démontrée nettement.

20 Tyrosino négatives : 6 bronchites chroniques avec emphysemé, 4 fièvres typhoïdes avec bronchite, 4 gripes, 1 cancer du poulmon, 2 néphrites chroniques, 1 myocardite chronique, 1 endocardite infectieuse avec congestion des bases, 1 pleurésie sèche, 3 cas particuliers : a) 1 cas où après une Tyrosino-réaction négative suivie de trois examens bactériologiques négatifs, on découvre au quatrième un bacille tuberculeux isolé; b) un deuxième cas avec première Tyrosino-réaction faiblement posi-

tive et examen bactériologique négatif; seconde Tyrosino-réaction avec examen bactériologique négatif; cinq jours plus tard, quelques amas bacillaires sont découverts dans l'expectoration; c) un troisième enfin, en opposition avec les deux précédents, dans lequel la Tyrosino-réaction reste obstinément positive malgré l'absence de signes sthetacoustiques et radiologiques; malgré deux inoculations de cobaye et cinq examens bactériologiques; un beau jour, deux nouveaux examens bactériologiques décèlent la présence de bacilles de Koch (3 à 4 par champ microscopique). Les auteurs se demandent si pour les deux premiers cas cités plus haut il faut incriminer une défaillance de la méthode ou si le désaccord entre la bactérioscopie et la Tyrosino-réaction tient à une erreur de technique ou d'interprétation. Ils n'envisagent pas que l'altération du réactif puisse être mise en cause car, à la même époque, les cahiers de laboratoire signalent des examens positifs avec le même extrait de Russule. C'est pourquoi, durant une bonne partie de leur communication, ils insistent sur certains détails de technique dont nous parlerons plus loin et, en particulier, sur la façon de reconnaître l'efficacité du réactif. En terminant enfin, ils attaquent à nouveau la question effleurée par eux dans la communication précédente, celle d'un « Tyrosino-pronostic » : 3 pneumothorax artificiels, tout en faisant disparaître complètement les bacilles, ont permis de trouver 3 Tyrosino-réactions négatives et 2 malades bacillifères au départ sont revenus d'une longue cure d'air en état de guérison apparente sans tyrosine, ni bacille. Enfin, MM. Pissavy et Monceaux affirment, se basant sur l'expérience, que la purulence ou la non-purulence de l'expectoration n'interviennent pour aucune part dans le plus ou le moins de la réaction. Ils l'ont trouvée positive avec des crachats bacillifères purement muqueux, alors qu'elle faisait défaut dans des crachats non bacillifères extrêmement purulents.

Qu'est ce qui frappe au premier abord en lisant les résultats obtenus? C'est que dans 1 cas de gangrène pulmonaire, la Tyrosino-réaction se montre positive bien que le malade ne fût pas tuberculeux ainsi qu'on put s'en assurer à l'autopsie. Traube

et Sahli, d'ailleurs, avaient déjà signalé incidemment la présence de cristaux de tyrosine dans l'expectoration de malades atteints de gangrène pulmonaire. Cette constatation ne semble pas surprendre MM. Pissavy et Monceaux puisque, comme nous l'avons dit plus haut, pour eux, la tyrosine dans les crachats résulte d'une hydrolyse profonde du parenchyme pulmonaire. Ils pensent même, n'ayant pas eu l'occasion de le constater expérimentalement que la Tyrosino-réaction serait positive dans un abcès du poulmon.

En terminant, « la Tyrosino-réaction n'est donc pas spécifique de la tuberculose, disent-ils; cependant les processus qui, en dehors de la bacilliose, peuvent également se produire sont assez rares et assez spéciaux pour que sa valeur diagnostique n'en soit pas sensiblement diminuée ».

Deux conclusions sont donc à tirer de ces importantes communications :

I. *La Tyrosino-réaction positive serait presque constante dans la tuberculose pulmonaire et possible dans la gangrène pulmonaire. Par contre, elle serait le plus souvent négative dans les bronchites chroniques non tuberculeuses et dans certaines bronchites aiguës de causes variables.*

II. *Chez les tuberculeux, la Tyrosino-réaction positive peut devenir négative quand le processus s'éteint momentanément ou définitivement.*

Un an après l'exposé de cette réaction nouvelle, dans une discussion à la même Société médicale des hôpitaux de Paris (16 février 1923), MM. Noël Fiessinger et Blum ont apporté leurs contributions à l'étude de la question. Reprenant la même technique de laboratoire, ils n'ont pas obtenu des résultats aussi probants que MM. Pissavy et Monceaux. Cependant ils se sont entourés, en ce qui concerne la récolte des crachats, de précautions plus grandes encore. Ils ont opéré sur le contenu de crachoirs stérilisés remis au malade, non plus vingt-quatre heures avant, mais seulement quatre heures auparavant.

Chez les tuberculeux avérés, pas de doute : la réaction est toujours positive, mais ils ont observé les mêmes résultats.

1° chez un dilaté bronchique emphysémateux à expectoration abondante et purulente ne contenant aucun bacille de Koch même après homogénéisation et trois examens successifs; 2° chez un bronchiteux chronique de 75 ans avec expectoration muco-purulente négative; 3° chez un emphysémateux obèse de 51 ans atteint d'emphysème avec bronchite chronique et hypertension artérielle; 4° enfin, chez un malade de 67 ans atteint de bronchite diffuse avec respiration soufflante aux deux sommets, mais toujours sans bacille, même après homogénéisation.

Pour eux donc, la Tyrosino-réaction n'est pas spécifique de la tuberculose pulmonaire et la protéolyse des crachats jusqu'au « stade tyrosine » peut être due *pour une très faible part*, non seulement aux diastases sécrétées par le bacille tuberculeux, mais encore par de nombreux microbes de souillure, tels les bacilles sporulés, aérobies de la série Mesentericus ou Mycoides (ces derniers étant capables de protéolyser d'une façon très active en allant jusqu'au « stade ammoniacque » décelable par le réactif de Nessler) (c'est d'ailleurs la raison pour laquelle ces auteurs prennent la précaution d'opérer sur des crachats récents). La transformation des matières protéiques en acides aminés particulièrement en tyrosine est due *surtout et avant tout* aux protéases leucocytaires.

Nous nous sommes reporté aux nombreux travaux (1909) de MM. Noël Fiessinger et P.-L. Marie sur le ferment protéolytique des globules blancs et nous avons constaté que déjà à cette époque, après Achalme (1899) et Muller et Jochmann (1906), ils insistent sur la puissance protéolysante jusqu'aux amino-acides des leucocytes; polynucléaires seulement : le lymphocyte ne paraissant jouir vis-à-vis des albuminoïdes d'aucune propriété fermentaire.

Polynucléaires et lymphocytes présenteraient donc non seulement une différence morphologique, mais encore des propriétés biochimiques différentes, le polynucléaire digérant les albumines, le lymphocyte digérant les graisses.

Dans une communication à la *Société de biologie* (29 mai

1909), MM. Fiessinger et P.-L. Marie s'expriment ainsi : « Les actions fermentatives ne relèvent pas seulement des ferments autolytiques, mais surtout des ferments préformés dans le globe blanc. La part est facile à démontrer pour les ferments protéolytiques. D'un exsudat de polynucléaires frais, nous avons pu extraire par dissolution dans la glycérine et précipitation à l'alcool-éther des traces de ferment protéolytique. Cette extraction est beaucoup plus abondante quand l'exsudat a séjourné aseptiquement vingt-quatre heures à l'étuve, c'est-à-dire qu'il a pu se produire une autolyse *in vitro*. Le ferment protéolytique existe donc dans le pus frais à polynucléaires, mais après autolyse *in vitro*, l'activité fermentative se trouve comme décuplée par adjonction au ferment préformé d'un ferment autolytique de même nature. Ce ferment protéolytique digère les albumines fraîches ou coagulées et les transforme en peptone comme le démontre la réaction du biuret. »

Quelques mois plus tard, en juillet 1909, ces mêmes auteurs, dans un article au *Journal de physiologie et de pathologie générales*, après avoir indiqué la technique exacte pour la recherche du ferment leucocytaire, tirent les trois conclusions suivantes :

1° Le ferment protéolytique des leucocytes est capable de digérer les albumines et de les transformer en peptone, en leucine et tyrosine. Il peut être isolé chimiquement ;

2° Ce ferment, particulièrement résistant au formol, est tué par la chaleur à 75 ou 80 degrés. Il agit de préférence en milieu faiblement alcalin, mais son action est possible en milieu acide ;

3° Ce ferment appartient en propre aux polynucléaires et aux éléments de la série médullaire ; il fait défaut dans les éléments de la série lymphatique.

Tout dernièrement, peu de temps avant leur communication (1923), MM. Noël Fiessinger et Blum ont fait l'expérience suivante : Ils ont mis une émulsion de crachats suppurés, vingt-quatre heures à l'étuve à 37 degrés, sur chloroforme, et ils ont remarqué que cela intensifiait d'une façon considérable la Tyrosino-réaction qui s'accuse encore après quarante-huit heures. En

particulier, ils obtiennent par l'étuve des Tyrosino-réactions très positives dans des crachats où elles étaient douteuses après l'émission. Pour ces auteurs, la protéolyse sur chloroforme est, pour une part considérable, attribuable à l'activité de la protéase leucocytaire pour la raison que le fait d'opérer sur chloroforme met à l'abri d'une pullulation microbienne quelconque.

En résumé : plus le crachat séjourne dans cette étuve à 37 degrés qu'est le corps humain, plus la protéolyse est intense. L'élément excitateur de cette protéolyse est donc « la stagnation ». L'observation leur a montré, par contre, qu'à côté de cet élément excitateur, il en existe un autre modérateur, c'est la mucine. Ils ont remarqué que les crachats très muqueux peuvent être mis à l'étuve et, malgré la présence de quelques polynucléaires, ne présenter aucune protéolyse. Tel est le cas, en général, de l'expectoration bronchique.

La conclusion de MM. Noël Fiessinger et Blum est donc facile à deviner. Pour eux : *toute raison anatomique (caverne, dilatation bronchique, etc.) qui provoque la stagnation du crachat, favorise, non pas l'action des diastases spécifiques du bacille tuberculeux, mais des diastases leucocytaires, d'où : présence de tyrosine dans les crachats de tuberculeux cavitaires et de dilatés bronchiques, toujours riches en polynucléaires et pauvres en mucine, et absence, par contre, dans les crachats de bronchiteux qui sont faits, en général, de beaucoup de mucus.*

Un élève de M. Pissavy, M. Trotot (J.), est venu, en 1923, corroborer les résultats de son maître par quelques observations dont nous parlerons plus loin.

Enfin M. Monceaux, parlant au V^e Congrès national de la tuberculose (section biologie) à Strasbourg, en 1923, s'exprime ainsi : « Au cours de nos recherches sur la composition chimique du crachat tuberculeux, nous avons réussi à isoler un certain nombre de corps qui n'y avaient jamais été signalés, et dont l'importance est capitale, car elle traduit une désintégration moléculaire profonde au niveau du tissu pulmonaire. Nous ne discuterons pas l'origine de ces produits : qu'ils proviennent, comme le pensent MM. Fiessinger et Blum, de l'hydrolyse due

aux diastases protéolytiques des polynucléaires ou d'agents microbiens au niveau des cavernes ou bien de protéases cellulaires exsudant des cellules pulmonaires après leur mort, nous nous bornerons à constater des faits chimiques indéniables. A côté de toute une série d'albumoses et de peptones dont l'étude n'offre pas d'intérêt pratique, nous parlons de deux amino-acides particuliers que nous avons trouvés d'une manière constante dans les crachats tuberculeux : la tyrosine et le tryptophane. »

Cet auteur, en effet, remarquant qu'en dehors de la réaction de la tyrosine le filtrat résultant de l'épuisement des crachats par l'eau bouillante donnait avec de l'eau de brome un précipité et une coloration rouge violacée caractéristique du « tryptophane », songea à pratiquer, concurremment avec la précédente, une « Tryptophano-réaction » des crachats. Il constate que le tryptophane suit toujours parallèlement la tyrosine dans l'expectoration. Ces deux amino-acides traduisent évidemment le même processus puisque déjà on les retrouve *in vitro* voisinant dans l'hydrolyse digestive.

« Dans l'étude chimique du crachat tuberculeux jusqu'alors très sommaire puisqu'on y avait seulement décelé l'albumine, conclut M. Monceaux, la caractéristique de ces corps bien définis est extrêmement intéressante. »

Voilà, en résumé, l'exposé des travaux actuels sur la question.

Deux auteurs anglais, MM. Stanley Raper et Arthur Wormal, dans le *Biochemical Journal*, 1923, XVII, n^{os} 4 et 5, se sont attachés tout dernièrement à démontrer à quoi était due pour eux l'intensité de coloration de la Tyrosino-réaction. Ne préjugeons pas; nous en reparlerons après avoir défini la technique exacte de celle-ci.

CHAPITRE II

I. — Généralités sur les acides aminés dans l'organisme.

On sait que les substances protéiques forment la masse la plus considérable et en même temps représentent les corps les plus importants des tissus; c'est la partie essentielle de toute protoplasma.

On a réuni sous la dénomination de matières albuminoïdes ou protéiques des substances qui présentent des analogies plus ou moins grandes avec l'albumine de l'œuf. Elles sont constituées par C. H. O. Hz et S. Plusieurs contiennent, en outre, du phosphore et du fer, et leur poids moléculaire très différent pour chacune d'elles est toujours très élevé. On les a groupées en quatre grandes classes :

1° Les matières albuminoïdes proprement dites ou naturelles (celles des tissus ou des humeurs), protéines des Allemands.

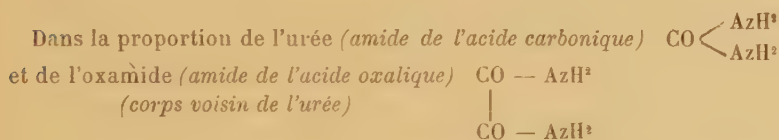
2° Les matières albuminoïdes transformées, soit par coagulation sous l'influence de la chaleur ou du contact prolongé de l'alcool ou de certaines diastases (*fibrine*), soit par l'action des acides ou des alcalis (*acidalbumine*, *alcalialbumine*), soit enfin par l'action des diastases protéolytiques (*protéases* et *peptones*);

3° Les protéïdes, qui comprennent les substances résultant de la combinaison d'une substance albuminoïde et d'une autre substance organique, c'est-à-dire les *glycoprotéïdes*, les *nucléoprotéïdes*, les *chromoprotéïdes* et les *lecithalbumines*;

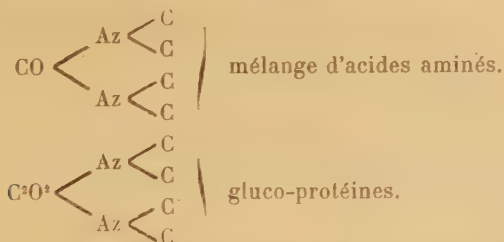
4° Les albuminoïdes : substances qui ne rentrent ni dans le groupe des albuminoïdes naturelles, ni dans celui des protéïdes, tels sont les *gélatines*, les *kératines*, etc.

C'est la deuxième classe qui nous intéresse plus particulièrement. Deux méthodes ont été employées pour obtenir la désagrégation ménagée de la molécule protéique : l'emploi des alcalis caustiques (hydrate de baryte) et l'emploi des acides minéraux bouillants (Hcl par exemple avec ou sans l'aide du chlorure stanneux). A titre de contrôle, on a également fait appel à une troisième méthode qui est fondée sur l'action des ferments albuminolytiques et qui fournit les moyens de dissocier les albuminoïdes avec de très grands ménagements.

Ainsi il a été établi que les albuminoïdes, sous l'influence prolongée des agents d'hydratation, se désagrègent totalement en dérivés cristallisables. Le dédoublement par l'hydrate de baryte fournit, comme termes essentiels de l'acide carbonique, de l'acide oxalique, de l'ammoniaque et un mélange complexe d'acides aminés (*glycocolle, leucine, leucéine, tyrosine, etc.*).



Cette dislocation pourrait être schématiquement écrite de la façon suivante :



Tous ces corps représentés par le signe C constituent le gros morceau de la molécule qui était attenante aux atomes d'azote de l'urée et de l'oxamide à la place des atomes d'H.

Le dédoublement par les acides minéraux bouillants donne aussi des acides aminés, mais en même temps des acides diaminés qui sont des corps fortement basiqués (*lysine, arginine et histidine*).

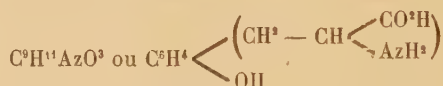
« L'action des ferments protololytiques enfin, dit M. Gley dans son *Précis de physiologie*, a donné des résultats analogues aux précédents. » Dans cette hydrolyse de l'albumine, il se forme des corps d'un moindre poids moléculaire, ce sont les albumoses et les peptones, puis, par l'effet d'une destruction plus avancée des acides aminés, comme la leucine, la tyrosine et l'acide aspartique. Par une destruction plus profonde encore due à la trypsine peuvent prendre naissance des bases hexoniques : la lysine, l'arginine, l'histidine. Dans ce stade de décomposition par la trypsine apparaît aussi un chromogène qui donne une coloration violette avec l'eau chlorée ou bromée; ce chromogène est le tryptophane. »

Ainsi donc, parmi les déchets de décomposition des albuminoïdes se trouvent des composés aromatiques qui, suivant Sal-kowski (1888), peuvent se répartir en trois classes; les albuminoïdes contenant en effet trois groupes aromatiques :

- 1° Le groupe de la tyrosine qui est un corps phénolique;
- 2° Le groupe de la phénylalanine qui est un corps phénylique;
- 3° Le groupe du tryptophane qui est un corps indolique.

II. — La tyrosine. Ses réactions chimiques et biologiques.

La tyrosine est un acide paraoxyphényl amino-propionique contenant un noyau aromatique C^6H^4 . Sa formule est



Elle fut découverte par Liebig en fondant de la caséine avec de la potasse. Elle se produit, ainsi que la leucine, lorsqu'on chauffe longtemps la caséine, la fibrine, l'albumine, etc., avec de l'acide sulfurique. Elle accompagne cette dernière dans la

rate, le pancréas, le foie, le sang des veines sus-hépatiques et les produits de digestion trypsique. On la signale chez les arthropodes et dans la cochenille.

Soluble dans l'eau bouillante, elle l'est très peu dans l'eau froide; insoluble dans l'alcool-éther, elle l'est très dans l'ammoniaque. On peut l'isoler à l'état de cristaux. Dans l'expectoration bacillifère, M. Monceaux procéda de la façon suivante : Il recueille les crachats dans un récipient bien propre, il les additionne d'eau, puis les porte pendant cinq minutes à l'ébullition. Après filtration, le liquide obtenu est déféqué au sous-acétate de plomb et filtré de nouveau. Dans ce filtrat, il fait passer un courant lent et prolongé d'hydrogène sulfuré qui élimine le plomb. Il filtre encore une fois puis il concentre au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse. Il reprend alors par l'ammoniaque, filtre une dernière fois, et obtient la tyrosine en solution ammoniacale. Cette solution est concentrée au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse. A partir de ce moment, on a le choix entre deux moyens. Le premier consiste à abandonner la solution concentrée pendant quelques jours dans un endroit frais. Elle laisse alors déposer des cristaux de tyrosine qui, au microscope, se présentent sous la forme de houppes soyeuses ou de fines aiguilles caractéristiques.

Le second moyen consiste à évaporer à sec la solution concentrée et à reprendre le résidu par l'ammoniaque pur. Quelques gouttes de cette nouvelle solution placées sur une lame de verre et évaporées à la température du laboratoire laissent déposer des cristaux que l'on reconnaît au microscope. Malheureusement, dans ces 2 cas, la cristallisation est souvent gênée par la présence d'albumine; aussi vaut-il mieux s'adresser pour caractériser la tyrosine aux réactions déjà connues et qui sont les suivantes :

1° Réaction d'Hoffmann : Bouillie avec du réactif de Millon étendu au quart (c'est-à-dire un mélange d'acide nitrique et nitreux; de nitrate et de nitrite de mercure); la tyrosine donne une teinte puis un précipité rouge brique;

2° Réaction de Scherer : Évaporée à sec avec un peu d'acide

azotique, la tyrosine fournit un résidu jaune de nitrate et de nitro-tyrosine virant à l'orange foncé par addition de soude ;

3° Réaction de Piria : En dissolvant à chaud de la tyrosine dans SO^4H^2 concentré, puis en étendant d'eau et en neutralisant par CO^3Ba filtrant et ajoutant FeCl^3 , on obtient une coloration violette ;

4° Réaction d'Aloy et de Rabaut : La tyrosine, successivement traitée par l'eau chlorée et l'ammoniaque, donne une coloration rouge passant peu à peu au jaune brunâtre ;

5° Réaction de Denigès : En mettant dans un tube à essai 2 cc. de SO^4H^2 pur et III à IV gouttes d'une solution alcoolique de paraldehyde au tiers en volume, puis en ajoutant quelques parcelles de tyrosine ou I ou II gouttes de solution, on obtient une teinte groseille plus ou moins accentuée suivant les doses.

En remplaçant l'éthanal par le formol, on a une coloration verte. En mettant dans un tube à essai 2 à 3 centigrammes de tyrosine, 4 cc. d'acide acétique cristallisable et IV gouttes de formol, portant à une franche ébullition, ajoutant aussitôt 1 cc. de SO^4H^2 ($D = 1,84$) et agitant, il se forme une coloration rouge. Si l'on chauffe de nouveau en retirant du feu dès que la teinte fonce très franchement, la coloration passe au vert feuille morte et tend peu à peu à verdir davantage par refroidissement. On peut déceler ainsi un centième de milligramme de tyrosine dans la prise d'essai ;

6° Réaction de Bertrand-Bourquelot : En ajoutant à 8 ou 10 cc. du liquide où l'on veut déceler la tyrosine quelques gouttes de macération glycinée d'un champignon, le *Russula delica*, au bout de quelque temps on obtient une coloration qui, suivant la teneur en cet acide, va du brun clair au noir.

M. Monceaux, au début de ses recherches, a pratiqué concurremment toutes les réactions sus-indiquées ; s'il s'est arrêté pour sa Tyrosino-réaction à cette toute dernière, c'est-à-dire à celle de Bertrand-Bourquelot, c'est qu'elle lui a paru très sensible et capable de déceler des traces infimes de tyrosine. Il pense d'ailleurs, avec M. Pissavy, que son extrême simplicité la met à la portée de tous les praticiens, même en campagne, où il est facile de trouver des Russules.

Nous avons pensé, pour notre compte personnel, faire appel non plus à un réactif biologique qui, comme nous le verrons plus loin, présente pour sa conservation quelques écueils, mais à un des réactifs chimiques et opérer avec le réactif de notre maître M. le Professeur Denigès. Sur les conseils de M. Monceaux, qui a eu l'amabilité de nous répondre à ce sujet ainsi que sur quelques points de technique, nous n'avons pas donné de suite à cette idée, car pour lui, en milieu sulfurique, au contact de la paraldehyde, on obtient des teintes rouges avec de nombreux corps. La réaction de Denigès ne serait donc caractéristique qu'avec de la *tyrosine pure*. Il nous a confirmé l'efficacité de la tyrosinase du *Russula delica*; c'est pourquoi nous nous en sommes tenu également à la macération glycérinée de ce champignon. C'est à l'extrême obligeance de M. le Professeur Herisse, pharmacien-chef de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris, que nous devons l'échantillon de ce réactif; nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Qu'est-ce que le « *Russula delica* » et comment obtient-on sa macération glycérinée?

Les Russules sont des Leucosporées comestibles très fréquents en France, surtout en Bourgogne et aux environs de Paris. Blancs (*R. delica*), verdâtres ou jaunâtres (*R. virescens*), roses ou rougeâtres (*R. rubescens*), ces champignons ont un chapeau charnu, convexe et non strié au bord, déprimé au contraire vers la partie centrale, avec une face inférieure tapissée de lamelles hyménales libres descendant vers un pied court et épais. MM. Em. Bourquelot et Bertrand, dans un très intéressant travail *Sur les ferments oxydants des champignons*, ont montré, pour la première fois, que certains champignons du genre *Russula* contenaient des ferments oxydants, et nous lisons dans le *Journal de pharmacie et de chimie*, 1896, III, 607, l'article suivant :

« On sait avec quelle rapidité le suc de racine de betterave se colore en rouge, puis en noir au contact de l'air, et qu'il en est de même pour d'autres sucS végétaux, comme ceux des tubercules de dahlia ou de pommes de terre, du *Russula nigricans*.

Ces colorations sont dues à l'oxydation de la tyrosine sous l'influence d'un ferment soluble. Cette oxydation n'est pas due à la « laccase », mais à une oxydase particulière, la « tyrosinase ».

» La tyrosinase est effectivement très instable quand on la précipite du suc de betterave ou de dahlia par addition d'alcool. Elle est déjà si atténuée que le plus souvent l'eau dans laquelle on fait macérer le précipité n'acquiert pas d'action sur la tyrosine. Certains champignons, au contraire, fournissent aisément un liquide très actif, tels les Russules. On peut utiliser le suc de ce champignon soit aussitôt après la récolte, soit le conserver pour des expériences plus tardives. Dans ce dernier cas, on le divise en tranches minces qu'on fait sécher dans le vide. Au moment du besoin, on fait macérer le résidu dans un peu d'eau froide et on filtre après quelque temps... »

Plus loin, nous lisons encore : « Quand on verse un peu de macération de Russule *faite à froid* dans une solution de tyrosine, le mélange se colore successivement en rouge, puis en noir et laisse finalement déposer un précipité amorphe de même couleur. »

» Avec un dispositif convenable, on constate en même temps une certaine absorption d'oxygène : sous une cloche reposant sur le mercure, le mélange se colore faiblement en rose au début de l'expérience parce qu'il est impossible d'éliminer toute trace d'oxygène, mais il reste ensuite dans cet état, quelle que soit la durée de l'observation.

» Avec une macération *bouillie* de Russule, la tyrosine ne prend jamais la coloration. »

M. Herissey, reprenant les expériences déjà anciennes de Bourquelot, chercha quelle préparation permettrait le mieux de conserver au champignon ses propriétés, et après de nombreuses expériences, il en est arrivé aux résultats suivants : « C'est que le suc solide préparé par lui avec deux fois son poids d'une solution de gomme arabique stérilisée dans son poids d'eau avait perdu ses propriétés après plusieurs années, alors que 1 cc. de macéré ou de suc agissait encore nettement sur 100.000 cc. du réactif (soit du gaïcol en solution aqueuse saturée de pyramidon,

soit de la tyrosine en solution aqueuse à 0,50 p. 1.000 cc.) (Prof. Herissey, *Journal de pharmacie et de chimie*, 7^e série, 1919, p. 241).

Aussi, la préparation actuelle du réactif est-elle la suivante :

Un champignon du genre « *Russula delica* », frais et en bon état, est débarrassé avec soin de sa couche superficielle puis coupé en fragments. On les introduira dans de petits flacons colorés en jaune, bouchant à l'émeri, dans lesquels on mettra deux fois le poids des fragments de glycérine neutre à 30 degrés Baumé. Ces flacons seront conservés à l'obscurité. Il suffira de filtrer au moment de l'emploi la quantité nécessaire du réactif.

III. — Technique de la « Tyrosino-réaction » des crachats.

Si quelques points de détail ont été élucidés après lui, c'est à M. Monceaux que revient l'honneur d'avoir le premier donné la technique exacte de la Tyrosino-réaction des crachats.

On recueille l'expectoration dans un récipient très propre, stérile autant que possible. Lors des premiers travaux sur la question, on faisait appel à des crachats de vingt-quatre heures; mais MM. Fiessinger et Blum, comme nous l'avons dit plus haut, recommandent d'opérer sur des crachats plus récents, quatre heures à peine, afin que toute cause d'erreur due à des microbes de souillure ne vienne entacher la réaction. On élimine les crachats sanglants et on veille également à ce qu'aucun antiseptique (*phénol, gaïcol, créosote ou leurs dérivés*) n'ait été utilisé, soit en potion ou gargarisme, soit en inhalation ou n'ait servi à la désinfection du récipient; ces corps pouvant donner avec les ferments oxydants des réactions colorées.

Puis on additionne les crachats du double de leur volume d'eau bouillante et on les triture soigneusement avec un agitateur en verre pour dissoudre la tyrosine très peu soluble dans l'eau. Après dix minutes de contact on filtre. Comme la filtration est, en général, très longue et que plus particulièrement les dernières gouttes du filtrat sont riches en tyrosine, on laisse filtrer environ pendant douze heures. On fait du filtrat deux

parties égales que l'on verse dans deux tubes à essais à ouverture aussi large que possible afin d'augmenter le contact avec l'oxygène de l'air; puis on ajoute dans le tube n° 1, goutte à goutte, en ayant soin d'agiter afin de rendre le mélange plus homogène, de la macération glycérinée de « *Russula delica* », dans la proportion de 1 goutte par cc. de filtrat. On abandonne la réaction à elle-même pendant vingt-quatre heures dans l'obscurité, et cela à la température du laboratoire. Au bout d'un temps variable avec la teneur en tyrosine apparaît une coloration brun clair qui, dans certains cas, va jusqu'au brun très foncé. Au cas de réaction négative aucune coloration n'apparaît. Et cela même sur une toute petite quantité de filtrat, 2 à 3 cc.

Pour lire la réaction, on regardera le tube par transparence et sur fond blanc. Si au bout de vingt-quatre heures la teinte brune n'apparaît pas nettement et qu'on hésite entre une réaction faiblement positive et une réaction négative, on ajoutera alors dans le tube n° 2 autant de gouttes de macération glycérinée que dans le n° 1. Si les teintes dans les deux tubes sont identiques, la réaction est négative; dans le cas contraire, le premier échantillon est plus foncé que le second.

Enfin une dernière précaution est à prendre, c'est celle de vérifier de temps à autre l'activité du réactif, c'est-à-dire de la macération glycérinée de Russule, soit avec une solution aqueuse de tyrosine à 0,50 p. 1.000, soit avec de l'eau gaïcolée, comme nous l'avons dit plus haut. Il est bien entendu que cette macération doit être conservée dans un flacon en verre jaune bouché à l'émeri et dont on fait toujours le plein avec des perles de verre.

A quoi est due l'intensité de la coloration? Logiquement, si la thèse de MM. Pissavy et Monceaux est exacte, elle devrait être, en raison directe soit de la quantité, soit de la qualité diastatique des bacilles de Koch dans l'expectoration. Ou pour être du même avis que MM. Fiessinger et Blum en raison directe du nombre et de l'efficacité proléotysante des polynucléaires. Il semble bien, d'après les travaux récents de deux auteurs, MM. Stanley-Raper et Arthur Wormal, qu'un facteur important doit entrer aussi en ligne de compte : l'alcalinité, la neutralité ou l'acidité plus ou moins grande du milieu.

Nous lisons dans *The Biochemical Journal*, 1923, vol. XVII, nos 4 et 5, à l'article « The tyrosinase, tyrosine-reaction By. Stanly Raper et Arthur Wormall », le passage suivant :

« The hydrion concentration of the medium has a marked influence on the velocity of the oxidation of tyrosine by tyrosinase and an even greater influence on the nature of the pigment produced. The limits of P^H between which potato-tyrosinase acts upon tyrosine are 5 and 10. In the neutral and acid solutions the main product during the first six hours is the « red substance » but in alkaline solutions the conversion of into « melanin » is so rapid that solution quickly darkening and the preliminary reddening is not very marked. »

« La concentration acide du milieu a une influence marquée sur la rapidité de l'oxydation de la tyrosine par la tyrosinase, et même une très grande influence sur la nature du pigment produit. Les limites de P^H entre lesquelles la tyrosinase de pomme de terre agit sur la tyrosine sont 5 et 10. Dans les solutions neutres et acides, le produit principal durant les six premières heures est la « substance rouge », mais dans les solutions alcalines, la transformation de celui-ci en mélanine est si rapide que la solution noircit rapidement et le rougissement préliminaire n'est pas très marqué. »

On remarquera que ces auteurs ne s'adressent plus à la tyrosinase du suc de Russule, mais à celle de suc du tubercule de pommes de terre.

Mais qu'est-ce que ce P^H ? P^H définit une activité diastasique qui est proportionnelle au degré d'ionisation du milieu. Exemple : si on met en solution dans l'eau de l'acide chlorhydrique, mais toujours en solution très diluée, HCl est dissociée en ses ions et le P^H du milieu qui représente son pouvoir diastasique est proportionnel au nombre de « Cl » chargés d'électricité négative et de « H » chargés d'électricité positive qui sont libérés.

Il en serait de même pour une solution de soude ou de NaCl. Comment mesure-t-on les P^H ? On sait que les solutions d'électrolytes sont d'autant plus conductrices que les corps sont plus ionisés dans la solution. La mesure de P^H se réduit donc à une

mesure de conductibilité électrique ou de son inverse, la résistance au passage du courant.

La partie expérimentale de l'article du *Biochemical Journal* nous confirme bien que c'est entre le PH-5 et le PH-10 que la tyrosinase de pomme de terre agit sur la tyrosine.

PH-4-0 Pas d'oxydation apparente, c'est-à-dire aucun changement de couleur.

PH-5-0 Très petite oxydation couleur rouge légère après cinq ou six heures.

PH-6-0 Oxydation rapide, couleur rouge foncé après une heure, devenant rouge intense après trois ou quatre heures. Au bout de vingt-quatre heures, la solution est devenue plus sombre quoique la phase rouge soit encore très évidente.

PH-7-0 Rapide oxydation.

PH-8-0 Après une heure, la solution a une couleur rouge qui devient graduellement plus noire et plus intense. Le noircissement consécutif et la formation de mélanine était plus rapide que dans une solution à PH-7-0.

PH-9-0 Noircissement léger avec une petite coloration rouge après deux heures.

PH-10-0 Très petite oxydation.

PH-10-5 PH-11-0 PH-12-0 Pas d'oxydation apparente.

IV. — Le tryptophane. Sa réaction chimique.

Le tryptophane est généralement considéré comme l'acide indolamino-propionique. Il semble que ce corps soit la substance mère de l'indol et du scatol, produits aromatiques de la décomposition des albuminoïdes.

M. Monceaux s'est aperçu également que dans le filtrat résultant de l'épuisement des crachats par l'eau bouillante, à côté de la tyrosine, on pouvait constater la présence d'un autre corps qui avec de l'eau de brome était susceptible de donner un précipité et une coloration rouge violacée. Tiedemann et Gmelin

avaient donné cette réaction comme caractéristique du tryptophane.

V. — Technique de la « Tryptophano-réaction » des crachats.

Celle-ci n'est autre que la réaction d'Adamkiewitz.

Pour cela, on mélange dans un tube à essai 5 cc. de filtrat et 2 cc. de solution glycoxylique. Avec un tube effilé, on fait arriver au fond du tube 4 cc. de $\text{So}^4 \text{H}^2$ pur.

A la surface de séparation se produit un magnifique anneau violet dont l'intensité est proportionnelle à la teneur en tryptophane. En mélangeant, on obtient une coloration « bleu violette ». Cette solution examinée au spectroscope donne un spectre très curieux caractérisé par une bande dans le vert entre D et F.

M. Monceaux n'a pas pu isoler le tryptophane à l'état de cristaux, mais en suivant la technique d'Hopkin et Cole, il a obtenu une solution concentrée qui a donné toutes ses caractéristiques.

L'acide glycoxylique ne pouvant se préparer que dans les laboratoires, ce dernier pense qu'il vaut mieux s'en tenir uniquement à la Tyrosino-réaction dont le réactif est beaucoup plus à la portée de tous. C'est pourquoi, puisqu'il est prouvé que tyrosine et tryptophane traduisent le même degré de désintégration protéique et se trouvent côte à côte dans l'expectoration, nous n'avons toujours recherché dans nos expériences que le premier de ces corps.

CHAPITRE III

Valeur clinique de la Tyrosino-réaction. Observations.

Comme nous l'avons déjà dit, c'est dans le service de M. le Dr Pissavy, à l'Hôpital Cochin à Paris, que les premières Tyrosino-réactions furent pratiquées sur l'expectoration des malades. Nous avons noté également au chapitre premier les résultats obtenus d'abord par MM. Pissavy et Monceaux et plus tard par MM. Noël Fiessinger et Blum.

Un élève de M. Pissavy, M. Trotot, toujours à l'Hôpital Cochin, a depuis utilisé la réaction chez divers malades atteints d'affections des voies respiratoires, et pour les besoins de la cause, dans l'exposé de ses résultats, il divise ces derniers en trois grandes classes :

1° Malades à Tyrosino-réaction positive et examen bactériologique positif;

2° Malades à Tyrosino-réaction positive et examen bactériologique incertain;

3° Malades à Tyrosino-réaction négative et à examen bactériologique négatif.

Dans la première classe, sans entrer dans les détails, il confirme sur tous les points les résultats de son maître.

Dans la deuxième classe, qu'il subdivise en trois groupes :

a) Malades avec TR+ BK— puis BK+;

b) Malades avec TR+ BK— mais tuberculisation du cobaye;

c) Malades avec TR+ BK— mais autrefois BK+.

Il cite les observations suivantes :

Premier groupe.

OBSERVATION I

R... (Virginie), 55 ans, salle Beau.

Entre dans le service avec dyspnée surtout nocturne, température irrégulière, subfébrile. Auscultation très imprécise, léger voile aux deux sommets. A l'entrée, BK = 0. Glycosurie de 95 gr. 25 par vingt-quatre heures ou 59,70 par litre. Par le régime, on fait tomber ce chiffre à zéro. Tyrosino-réaction positive. Huit jours après, BK = + à l'homogénéisation.

OBSERVATION II

C... (Émilienne).

Malade de la consultation externe. A eu cinq examens bactériologiques négatifs, deux homogénéisations négatives, une inoculation au cobaye négative. La Tyrosino-réaction est cependant fortement positive. Un dernier examen bactériologique est enfin positif. Quelques jours après, la malade a une vomique et succombe.

OBSERVATION III

C... (François), 23 ans, salle Henouille.

Mal de Pott dorso-lombaire. Température subfébrile. Simple signe de bronchite chronique. Reste longtemps dans le service et y revient à plusieurs reprises après des séjours à Bicêtre. Cinq examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction positive. Dernier examen de BK = +.

OBSERVATION IV

N... (Ernest), 55 ans, salle Dujardin-Beaumetz.

Gros signes cavitaires et de ramollissement aux deux sommets.

Signes de congestion aux bases. Premier examen bactériologique négatif. Tyrosino-réaction positive. Seconde recherche de BK positive.

OBSERVATION V

B... (Adolphe), 48 ans, salle Hanot.

Réformé pour tuberculose pulmonaire. Signes de bronchite chronique avec emphysème. Trois examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction positive. Dernier examen de BK = +.

OBSERVATION VI

M... (Nicolas), 41 ans, salle Delepine.

Très peu de signes à l'auscultation. La radio ne signale qu'une réaction ganglionnaire bilatérale et une ectasie aortique. Trois examens bactériologiques négatifs pendant sept mois. Tyrosino-réaction positive. Dernier examen de BK = +.

Deuxième groupe.

OBSERVATION VII

D... (Émile), 28 ans, salle Strauss.

Acromégalie. Aucun signe stéthoscopique à l'entrée. Plus tard, râles de bronchites et voile des deux sommets, surtout à gauche. Les trois premiers examens bactériologiques sont négatifs. Deux mois après l'entrée, Tyrosino-réaction positive. Quatre autres examens bactériologiques négatifs, le dernier après homogénéisation ; dans les deux mois suivants, la Tyrosino-réaction est toujours positive. On sacrifie un cobaye inoculé depuis six semaines avec les crachats de ce malade et on trouve des granulations tuberculeuses dans le foie de l'animal. Le malade meurt un mois après à son domicile.

OBSERVATION VIII

C... (Louis), salle Henouille.

Quelques signes de ramollissement aux sommets. La radioscopie même est négative. Trois examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction positive. Un cobaye inoculé montre des lésions nettement bacillaires. Cependant dans la suite, les examens bactériologiques restent négatifs.

OBSERVATION IX

P... (Henri), 57 ans, salle Strauss.

Signes stéthoscopiques de la bronchite chronique. Trois examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction positive. Tuberculisation du cobaye.

Troisième groupe.

OBSERVATION X

C... (Martial), 27 ans, salle Strauss.

Entre au déclin d'une pneumonie gauche. Examen bactériologique positif. Tyrosino-réaction positive plusieurs fois. Toutes les autres recherches de BK sont négatives.

OBSERVATION XI

B... (Mohammed), 25 ans, salle Henouille.

Entre avec des signes d'épanchement pleurétique important à gauche. Examen bactériologique positif. Tyrosino-réaction continuellement positive. Tous les autres examens de BK sont négatifs. Une dernière homogénéisation est positive.

Dans la troisième classe, c'est-à-dire celle des malades avec Tyrosino-réaction négative et examen bactériologique négatif, M. Trotot a noté les résultats suivants :

OBSERVATIONS XII à XIX

8 bronchites chroniques avec emphysème : A... (Auguste), 29 ans, salle Strauss ; D... (Paul), 24 ans, salle Strauss ; P... (Victor), 44 ans, salle Strauss ; S... (Jean), 49 ans, salle Henouille ; V... (Édouard), 45 ans, salle Hanot ; S... (Louis), 49 ans, salle Hanot ; G... (Marcel), 47 ans, salle Strauss ; B... (Louise), 27 ans, salle Woillez.

OBSERVATION XX

1 pleurésie séro-hématique : G... (Armand), 24 ans, salle Hanot.

OBSERVATION XXI

1 néphrite chronique : C... (Léonard), 55 ans, salle Hanot.

OBSERVATIONS XXII et XXIII

2 spécifiques avec bronchite et lésions : R... (Louis), 42 ans, salle Henouille (destruction de la luette) ; R... (François), 46 ans, salle Hanot.

OBSERVATIONS XXIV et XXV

2 dilatations des bronches : L..., femme, salle Poquelin.

Vieilles dilatations des bronches communiquant. Vomiques fréquentes de 200 cc. au moins toutes les semaines, très purulentes. A l'examen bactériologique, rares streptocoques, peu virulents pour le lapin, et nombreux polynucléaires. Tyrosino-réaction négative. Guérison après intervention. Aucune trace de tuberculose.

Et B... (Henri), 40 ans, salle Hanot. Dilatation bronchique, unilatérale gauche chez un spécifique. 4 examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction négative. On institue un pneumothorax artificiel et le malade a 8 insufflations qui permettent, dès le début, un écrasement complet du poumon. Mais après la huitième insufflation, le malade sort sur sa demande pour aller à la campagne. Il en revient très fatigué et à partir de ce moment, en même temps que la

Tyrosino-réaction s'affirmait positive malgré les insufflations qui, peu à peu, reforment le pneumothorax qui s'était résorbé et quoique le malade reçoive un traitement antispécifique intensif, il décline petit à petit, son poids tombe en cinq mois de 10 kilos. On doit alors abandonner le pneumo et le malade succombe trois mois après.

Enfin, en terminant, M. Trotot relate les modifications que le pneumothorax apporte à la Tyrosino-réaction et à l'appui de cette affirmation une observation.

OBSERVATION XXVI

C... (André), 34 ans, salle Strauss.

Entre à l'hôpital porteur de lésions de ramollissement du sommet droit.

La radiographie montre : Mie de pain dans le tiers supérieur de ce poumon, 3 ou 4 noyaux calcifiés périhilaires gauches. Champ pulmonaire gauche clair dans son ensemble. Examen bactériologique positif. Tyrosino-réaction positive.

Un pneumothorax artificiel est institué, mais après la sixième insufflation, un épanchement mécanique se constitue et doit être ponctionné. Il ne se résorbera que très lentement. On n'a pas repris les insufflations. Sept mois après le début de l'épanchement, le malade a gagné 7 kilos depuis son entrée à l'hôpital. Examen bactériologique et Tyrosino-réaction négative.

Observations personnelles.

Pour notre compte personnel, nous avons pratiqué la réaction sur l'expectoration de malades tant au Sanatorium de Pessac qu'à l'Hôpital Saint-André de Bordeaux; nous nous sommes entouré de toutes les précautions de laboratoire signalées et même chez les « non-bacillaires » à Tyrosino-réaction négative, nous avons recommencé sur les mêmes malades deux et trois fois l'expérience.

Au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de médecine, un des

nôtres, M. P. Barat, externe des hôpitaux, a bien voulu pratiquer concurremment avec nous quelques Tyrosino-réactions; qu'il en soit ici remercié. Disons également dès maintenant que ses résultats ont toujours corroboré les nôtres.

Nous ne prevoions pas dans la division de nos observations la même classification que l'élève de M. Pissavy; nous exposerons d'abord les résultats obtenus chez des malades entachés de tuberculose présentement ou autrefois, et nous parlerons ensuite de toutes les affections des voies respiratoires, ou en faisant appel aux moyens d'investigation connus, la preuve de bacilliose n'a pu être démontrée.

Nous avons trouvé dans nos divers résultats des différences d'intensité de coloration tellement grandes, allant du brun très clair au brun très foncé tirant sur le noir, que nous avons cru devoir subdiviser la Tyrosino-réaction positive en Tyrosino fortement positive, en Tyrosino positive et en Tyrosino faiblement positive.

L'expectoration de 18 bacillaires a été examinée par nos soins.

OBSERVATIONS I à IX

R... (Maxime), 16 ans, Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire unilatérale. Plus de 20 BK par champ microscopique. Crachats très purulents. Tyrosino-réaction fortement positive.

E... (Henriette), Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire bilatérale. De 9 à 10 BK par champ microscopique. Crachats mucopurulents. Tyrosino-réaction fortement positive.

F... (Yvonne), 25 ans, Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire bilatérale. De 13 à 14 BK par champ microscopique. Crachats mucopurulents. Tyrosino-réaction faiblement positive.

R... (Marie), 22 ans, Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire unilatérale gauche. 1 BK par champ microscopique. Crachats purulents. Tyrosino-réaction positive.

B... (Maurice), 25 ans, Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire bilatérale. 2 à 3 BK par champ microscopique. Crachats purulents. Tyrosino-réaction positive.

P..., épouse V..., 25 ans, Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire bilatérale 2 à 3 BK par champ microscopique. Crachats purulents. Tyrosino-réaction positive.

L... (Consolata), 49 ans, Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire unilatérale gauche. Pneumothorax artificiel. Moins de 1 BK par champ. Crachats purulents. Tyrosino-réaction positive.

A... (Paul), 26 ans, Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire bilatérale. Moins de 1 BK par champ microscopique. Crachats muco-purulents. Tyrosino-réaction faiblement positive.

R... (Eugène), 34 ans, Sanatorium de Pessac. Tuberculose pulmonaire unilatérale droite. Pyopneumothorax spontané. 4 BK sur 25 champs microscopiques. Crachats muco-purulents. Tyrosino faiblement positive.

Dans l'exposé des observations suivantes que nous détaillons, en regard de quelques signes sthétacoustiques ou radiologiques pouvant dénoter ou non une perte de substance pulmonaire, réservoir stagnant des crachats, nous notons le brunissement plus ou moins intense du milieu.

OBSERVATION X

G... (Marthe), 20 ans, Sanatorium de Pessac.

Tuberculose pulmonaire bilatérale évolutive. En avant : à droite, respiration soufflante. Foyer de crépitants à la toux sous la clavicule tiers externe. Râles bulbeux disséminés ; à gauche, gros ronchus et râles bronchiques de haut en bas du poumon.

En arrière : à droite, râles humides et ronchus dans toute l'étendue du poumon, plus particulièrement au sommet ; à gauche, foyer de crépitants et de sous-crépitations fins au sommet. Examen radioscopique : Tout le lobe supérieur du poumon droit est très sombre et limité en bas par une belle scissure. La région suprascissurale est plus claire. A gauche, les trois quarts supérieurs du poumon manquent complètement d'homogénéité, avec 2 ou 3 bulles claires à cheval sur la partie moyenne de la clavicule. La région la plus sombre est entre le cœur et l'aisselle ; elle est d'ailleurs diffuse et sans contours nets.

Même chose en arrière. Seul est franchement clair le tiers inférieur du poumon droit.

De 15 à 25 BK par champ microscopique. Crachats très purulents. Tyrosino-réaction fortement positive.

OBSERVATION XI

G... (Emma), 24 ans, Sanatorium de Pessac.

Tuberculose pulmonaire bilatérale évolutive. A gauche, souffle à la partie supérieure du poumon. Râles parenchymateux nombreux dans toute l'étendue de celui-ci. A droite, râles sibillants et crépitants très nombreux. Examen radioscopique : dans l'ensemble, aspect pulmonaire gris des deux côtés et peu homogène, surtout du côté gauche où des ombres se perçoivent dans la région claviculaire interne et dans la région moyenne. Pas de grosses agglomérations. Jeu diaphragmatique paraissant suffisant. En arrière, l'ensemble du champ pulmonaire gauche est plus gris que le droit. Les sommets des deux poumons s'éclairent à la toux.

20 BK par champ microscopique. Crachats très purulents. Tyrosino-réaction fortement positive.

OBSERVATION XII

G... (Fernande), 48 ans, Sanatorium de Pessac.

Tuberculose pulmonaire unilatérale droite. A droite, matité sus-claviculaire, claviculaire et sous-claviculaire. Bruit de pot fêlé. Même sonorité qu'à gauche dans le reste du poumon. A l'auscultation, souffle, râles nombreux dans toute l'étendue du poumon. Bronchophonie. Pectoriloquie aphone. Examen radioscopique avant l'institution d'un pneumothorax artificiel : tout l'hémithorax droit est complètement et uniformément obscur jusqu'à la base avec cependant une prédominance de l'obscurité dans la partie sous-claviculaire interne et moyenne se confondant avec l'ombre médiastinale. Le cœur déborde plus à gauche et le médiastin pas. L'image diaphragmatique droite est très difficile à percevoir. Elle ne paraît pas

régulière et semble subir des tiraillements vers le haut. Le poumon gauche paraît clair dans sa totalité.

Actuellement, hydropneumothorax total. Malgré tout, présence de BK dans les crachats qui sont purulents. Tyrosino-réaction positive.

OBSERVATION XIII

C... (Marcelle), 25 ans, Sanatorium de Pessac.

Tuberculose pulmonaire bilatérale. A gauche, en avant, quelques râles fins dans la région sous-claviculaire; en arrière, râles nombreux dans les deux tiers supérieurs du poumon. A droite, en avant rien, et en arrière, très légers râles fugaces au sommet. Bases très bonnes. Examen radioscopique : image de lobite moyenne gauche; un triangle obscur s'appuie sur la ligne axillaire depuis la région claviculaire jusque vers la partie moyenne du cœur et se projette en dedans vers la base du cœur qui n'est pas cependant atteinte par cette opacité. En haut, au-dessous de la clavicule, la région moyenne est un peu grise à droite. Ombres hilaires un peu chargées avec projection de cordages en bas et en dehors. Bases bonnes. Diaphragme très mobile des deux côtés.

9 BK par champ microscopique. Crachats purulents. Tyrosino-réaction positive.

OBSERVATION XIV

L... (Louise), 19 ans, Sanatorium de Pessac.

Tuberculose pulmonaire bilatérale. A droite, râles sous-crépitaants fins dans le tiers supérieur du poumon, la base respirant bien. A gauche, légère diminution du murmure vésiculaire sans bruits adventices. Examen radioscopique : malgré ces signes cliniques particulièrement à droite : examen négatif (!)

Moins de 1 B. K. par champ microscopique. Crachats muco-purulents. Tyrosino faiblement positive.

OBSERVATION XV

M... (Denise), 29 ans, Sanatorium de Pessac.

Tuberculose pulmonaire unilatérale droite. Au sommet droit, vibrations vocales augmentées. Sonorité diminuée. Pectoriloquie aphone. Souffle, mais pas de râles. En un mot, forme scléreuse du sommet droit. Examen radioscopique : le sommet droit se présente comme un bloc opaque très homogène en dedans et en bas, nettement limité par une très belle ombre scissurale parallèle à la clavicule avec un degré d'obliquité en bas un peu plus marqué, à quatre travers de doigt au-dessous de cet os. Par contre, au-dessous de la clavicule, en dehors et dans la zone apicale sous-claviculaire, on perçoit encore une certaine clarté. En bas, ombre de la région hilare se diffusant un peu en dehors, vers la base. Amplitude diaphragmatique bonne à droite. Aspect pulmonaire gauche franchement normal. En arrière, même aspect.

Positif après homogénéisation. 4 BK sur plusieurs champs microscopiques examinés. Crachats muco-purulents. Tyrosino faiblement positive.

OBSERVATION XVI

S... (Marcelle), 25 ans, Sanatorium de Pessac.

Tuberculose pulmonaire bilatérale. Percussion : submatité franche de tout le côté droit. Palpation : vibrations exagérées à droite. Auscultation : en avant, râles sous-crépitaux de gros et de moyen calibres dans les lobes supérieur et moyen, masqués par des frottements pleuraux ; en arrière, respiration soufflante, inspiration rude, expiration prolongée. Là encore, sous-crépitaux et frottements pleuraux dans toute l'étendue des lobes supérieur et moyen. A gauche, respiration supplémentaire. Examen radioscopique avant l'institution d'un pneumothorax artificiel : Toute la partie supérieure de l'hémithorax droit présente un aspect très sombre, pommelé jusque vers la 4^e côte. Médiastin et hile sont très chargés. La zone inférieure est également anormalement gris pommelé. Jeu diaphragmatique suffisant, mais un peu diminué. A droite, hémithorax gauche d'aspect satisfaisant.

sauf un épaississement assez notable de la région hilare et la plèvre médiastinale juxtahilaire.

Avant le pneumothorax artificiel, plus de 9 BK par champ microscopique; puis après le pneumothorax, plusieurs examens négatifs même avec homogénéisation. Crachats muco-purulents. Tyrosino-réaction faiblement positive.

OBSERVATION XVII

B... (Léona), 27 ans, Sanatorium de Pessac.

Tuberculose pulmonaire unilatérale. A droite, en avant, matité, abolition des vibrations et frottements à la base; pas de modification de la respiration; en arrière, même chose. A gauche, tant en avant qu'en arrière, tout est normal. Il semble qu'on ait affaire à des séquelles pleurales. Peut-être existe-t-il au sommet droit un tout petit foyer de râles, mais il n'y a pas de congestion et cela n'est pas évolutif. Examen radioscopique: contraste frappant entre l'hémithorax droit et l'hémithorax gauche; le gauche pas mauvais, le droit franchement obscur, surtout dans la moitié externe de haut en bas. En arrière, même aspect, mais encore plus net. Toute la base droite est noyée et l'on ne voit pas la coupole hépatique. Forme de pleurite en bande.

Examens bactériologiques négatifs répétés. Crachats muco-purulents. Tyrosino-réaction faiblement positive.

OBSERVATION XVIII

C..., 44 ans, salle 46, lit 40, Hôpital Saint-André.

En septembre 1923, ressent une fatigue anormale et s'aperçoit que son ventre grossit progressivement. Pas d'antécédents personnels ou héréditaires de bacillose. A son entrée, le 20 novembre, on constate un ventre gros, mou, indolore. Ascite de 4 à 5 litres. Pas de gâteaux indurés. Diarrhée liquide blanchâtre. Examen des poumons: en arrière, vibrations abolies aux deux bases avec forte diminution du murmure vésiculaire; râles de bronchite au sommet gauche; en avant, râles de bronchite marquée au poumon gauche; frottements aux

deux sommets. Le diagnostic de bacilliose pleuro-péritonéale est posé. Deux examens bactériologiques à quinze jours de différence sont pratiqués, le dernier après homogénéisation; ils sont tous les deux négatifs.

Les crachats sont muco-purulents et la Tyrosino-réaction positive.

Quoique la présence de bacilles de Koch dans l'expectoration n'ait jamais pu être constatée chez ce dernier malade, comme chez la précédente, nous avons cru, nous autorisant des signes cliniques nets observés, devoir les ranger dans la catégorie des malades entachés de bacilliose.

Il nous reste maintenant à parler de malades atteints d'affections des voies respiratoires, chez lesquels la tuberculose n'a jamais pu être décelée ni soupçonnée. Pour les uns, la Tyrosino-réaction des crachats a été négative; pour les autres, par contre, elle a été positive, et même dans quelques cas franchement positive.

OBSERVATIONS XIX à XXI

M..., veuve M... (Clémence, 50 ans, salle 5, lit 4, Hôpital Saint-André. Bronchite chronique avec emphysème et asystolie du cœur droit. Crachats muco-purulents. 2 examens bactériologiques pour la recherche du BK négatifs. Tyrosino-réaction négative.

C... (Marie), 25 ans, salle 6, lit 29, Hôpital Saint-André. Bronchite aiguë simple. Crachats muco-purulents. 1 examen bactériologique négatif. Tyrosino-réaction négative.

M... (Michel), 70 ans, salle 12, lit 17, Hôpital Saint-André. Bronchite chronique avec emphysème. Crachats muco-purulents. Deux recherches de BK négatives. Tyrosino-réaction négative.

P..., 56 ans, salle 16, lit 33, Hôpital Saint-André. Bronchite chronique. Crachats muco-purulents. Recherche du BK et tyrosino-réaction négatives.

Les observations suivantes relatent la contre-épreuve.

OBSERVATION XXIII

P..., 62 ans, lit 10, salle 12, Hôpital Saint-André. Bronchite chronique avec emphysème, expectoration purulente. De nombreuses analyses de crachats, tant dans le service que par nos soins, ont été pratiquées et jamais la présence de BK n'a pu être faite. Nous avons injecté un cobaye, et l'autopsie de cet animal ne nous a révélé aucune lésion bacillaire. La Tyrosino-réaction, par contre, a été positive.

OBSERVATION XXIV

C... (Jean), 57 ans, lit 23, salle 12, Hôpital Saint-André. Pneumonie aiguë gauche. Expectoration rouillée typique que nous avons homogénéisée pour rechercher le BK et sur laquelle nous avons pratiqué la Tyrosino-réaction. La première épreuve fut négative, par contre, la seconde faiblement positive.

OBSERVATIONS XXV et XXVI

Deux dilatations bronchiques. L... (Justine), 76 ans, lit 15, salle 3, Hôpital Saint-André, et F... (Marie), 84 ans, lit 18, salle 3, Hôpital Saint-André.

Expectoration purulente et abondante. Ces malades étant depuis très longtemps dans les services, des analyses de crachats répétées ont été faites: Deux fois pour notre compte, dont une fois après homogénéisation, nous avons recherché le BK et comme nos prédécesseurs nous n'avons pu constater sa présence. La Tyrosino-réaction a été fortement positive dans les 2 cas.

OBSERVATION XXVII

C... (Ambroise), 47 ans, lit 31, salle 12, Hôpital Saint-André. Bronchite vraisemblablement d'origine spécifique avec emphysème. Tabétique. Aucun antécédent bacillaire héréditaire, ni personnel. Examen du poumon en avant : sonorité exagérée des deux côtés. Vibrations

diminuées. Expiration très prolongée. Inspiration humée. Sibillances. En arrière, résonnance des deux côtés, vibrations diminuées surtout à gauche. Râles de congestion aux deux bases. Sibillances. Le 5 janvier 1922, pas de BK à l'examen direct. Le 30 novembre 1922, toujours pas de BK, mais flore microbienne abondante et variée (staphylocoques, streptocoques. Quelques diplocoques lancéolés et encapsulés ayant la morphologie du pneumocoque). Le 16 juillet 1923, nouvel examen négatif. Le 1^{er} décembre 1923, examen personnel : pas de BK après homogénéisation. Nous inoculons un cobaye que nous sacrifions. Chez ce dernier pas de lésions bacillaires. Notons que le 18 janvier 1922, la réaction de Bordet-Wassermann avait été positive chez ce tabétique. Tyrosino réaction positive à deux reprises différentes.

OBSERVATION XXVIII

L... (Marie-Louise), lit 26, salle 6, Hôpital Saint-André.

Kyste hydatique suppuré du poumon gauche. Pas d'antécédents héréditaires ni personnels de bacillose. Brusquement, quelques jours avant son entrée à l'hôpital, la malade ressent un point de côté. Dyspnée, toux. Le médecin appelé diagnostique une pleurésie au début, mais la ponction est négative. A son entrée dans le service : en avant, du côté gauche, la sonorité est normale; en arrière, matité sur toute la hauteur. A l'auscultation, le murmure vésiculaire est très diminué et il est remplacé en arrière par des frottements. Pas de souffle ni d'œgophonie. Pas de signe d'épanchement. En avant, à la respiration, se surajoutent de gros frottements pleuraux. Quelques jours après, la malade est prise d'une crise suffocante avec hémoptysie. Crachats spumeux et très fluides. Cette crise dura trois heures. Le 26 novembre 1915, la malade présente un aspect fatigué, un teint subictérique. En avant : sonorité exagérée. Suppression de la submatité cardiaque. Respiration rude et soufflante, frottements à la base. En arrière : la percussion montre une submatité qui s'accroît surtout lorsque l'on se dirige vers la base. Le murmure vésiculaire est très diminué. La voix haute s'entend dans presque tout le poumon avec éclat métallique. Il en est de même de la voix chuchotée. Elle prend

un timbre d'airain au niveau d'un foyer situé à 3 centimètres environ des apophyses épineuses sur une horizontale passant légèrement au-dessus de la pointe de l'omoplate. La toux prend également nettement un caractère métallique vibrant. L'expectoration à ce moment devient fluide, aérée, verdâtre par endroits et ne paraît pas collée au fond du récipient. L'examen pour la recherche du BK est pratiqué, il l'avait d'ailleurs été déjà aussitôt après la crise suffocante, mais toujours résultat négatif. Le diagnostic de pleurésie interlobaire gauche est donc posé.

De jour en jour, la malade expectore plus abondamment et un matin elle fait une véritable vomique. C'est à ce moment que nous expérimentons la Tyrosino-réaction sur ses crachats et que nous en profitons pour faire encore une fois un Ziehl. Après une recherche microscopique attentive, nous constatons que ce dernier reste toujours négatif; par contre, la Tyrosino-réaction est très fortement positive et nous pouvons dire que nous avons obtenu la coloration la plus intense de toutes nos expériences, c'est-à-dire un brun encore plus foncé qu'avec des tuberculeux cavitaires.

Nous faisons part de notre résultat à M. le Professeur Leuret. Puisqu'il y a pleurésie purulente, malgré l'absence de bacilles dans l'expectoration, ce dernier nous conseille d'injecter un cobaye. Le 10 décembre, nous nous rendons à l'Hôpital Saint-André, mais on nous apprend dans le service que la malade ne crache plus et que la veille, après intervention chirurgicale et empyème, on a constaté l'existence, non pas d'une pleurésie purulente interlobaire, mais bien d'un kyste hydatique suppuré du poumon gauche qu'on a pu délimiter très nettement et dont on a pu extraire la poche.

CONCLUSIONS

Certes, il est plutôt malaisé de tirer des conclusions affirmatives d'une question qui a occupé tout dernièrement et qui occupe encore l'activité des auteurs; cependant nous croyons devoir faire part des réflexions qui découlent et des observations antérieures et de nos observations personnelles.

Déjà, en 1922, MM. Pissavy et Monceaux ont bien voulu reconnaître une dérogation à la règle de spécificité de la Tyrosino-réaction dans la tuberculose, en ce qui concerne la gangrène pulmonaire. Plus tard, MM. Noël Fressinger et Blum sont venus nous dire que parfois « bronchite chronique avec emphysème » et souvent « dilatation bronchique » leur ont donné des réactions positives. Pour notre part, nous élargissons en quelque sorte le champ des Tyrosino-réactions positives en venant parler d'un kyste hydatique, suppuré du poumon et même d'une pneumonie.

Tout cela n'est donc plus du domaine du bacille de Koch, et la présence de diastases protéolysantes sécrétées par celui-là reste de plus en plus problématique.

Nous nous rallions plutôt à la thèse qui demande la protéase à cette véritable « glande endocrine monocellulaire » qu'est le leucocyte.

Que la concentration acide, neutre ou alcaline du milieu intervienne dans l'intensité de l'oxydation, et par là même de la coloration, c'est probable; mais puisque M. Noël Fressinger nous disait déjà dans ses conclusions de 1909 sur le ferment leucocytaire que celui-ci agit de préférence en milieu faiblement

alcalin, et que son action est possible également en milieu acide, cette constatation accessoire ne détruit en rien sa thèse.

La stagnation des crachats dans cette étuve à 37 degrés qu'est le corps humain favorise la désintégration des matières albuminoïdes jusqu'au stade « acide aminé », et c'est pourquoi nous trouvons surtout de la tyrosine et du tryptophane chez des cavitaires, chez des dilatés bronchiques, chez des gangréneux pulmonaires. Enfin dans la vomique d'un kyste hydatique du poumon opéré tardivement.

En terminant nos travaux, nous avons tenu à recommencer l'expérience qui consiste après constatation d'une Tyrosino-réaction faiblement positive dans des crachats de les mettre à l'étuve à 37 degrés sur chloroforme, vingt-quatre heures, puis quarante-huit heures. Ainsi nous avons obtenu dans nos filtrats avec le suc glyciné de Russub, des colorations brunes de plus en plus intenses, à mesure que les crachats avaient séjourné plus longtemps à l'étuve.

Mais, nous dira-t-on, pourquoi, ainsi que vous avez pu le voir vous-même, la Tyrosino-réaction est elle toujours positive chez les bacillaires? Peut-être faut-il faire entrer en ligne de compte le facteur « rapidité d'évacuation » du crachat formé, et faut-il envisager chez les tuberculeux pulmonaires un certain laps de temps entre la formation et le rejet au dehors de l'expectoration.

Enfin, si la Tyrosino-réaction était vraiment spécifique de la tuberculose pulmonaire, nous penserions que sa valeur clinique ne pourrait s'exercer d'une manière efficace que sur une certaine catégorie de bacillaires. La présence du bacille de Koch soit à l'examen direct, soit après homogénéisation; la tuberculisation du cobaye nous prouvent suffisamment l'existence du microbe chez ceux qui l'expectorent. Elle aurait surtout une valeur réelle pour les tuberculeux véritables qui sont catalogués toute leur existence « bronchiteux chroniques » parce que des « bacilles » personne n'a jamais pu en trouver dans leurs crachats; mais en ce qui concerne cette légion de bacillaires pulmonaires au début de leur évolution qui, sur « l'ordre du médecin » et aux fins d'analyses n'expectorent que difficilement

des mucosités des voies aériennes supérieures, nous ne devons pas compter sur elle. Nous préférons, pour aiguiller notre diagnostic vers des bases solides, tous ces *petits signes généraux ou locaux* qui ne trompent guère. Une Tyrosino-réaction négative faite sur des crachats que les malades croient toujours venus de « l'arbre pulmonaire », alors qu'ils ne le sont pas, ne ferait qu'ajouter une négation, et par là même un doute, aux premiers symptômes d'une maladie qui sollicite une thérapeutique précoce et sévère.

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

R. CRUCHET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 31 janvier 1924.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

CASTAIGNE et PAILLARD. — La tuberculose. Méthodes générales de diagnostic et de thérapeutique. *Le livre du médecin*.

WANNER. — Beitrag zur chemie der « Sputum ». mang. des Basel, 1903.

PISSAVY (A.) et MONCEAUX (R.). — La tyrosine dans l'expectoration tuberculeuse. Sa recherche appliquée à la clinique. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 24 février 1922.

— Tyrosino-réaction et diagnostic de la tuberculose pulmonaire dans l'expectoration et dans certaines collections purulentes. Quelques détails de technique. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 22 décembre 1922.

MONCEAUX (R.). — Les amino-acides du crachat tuberculeux. Valeur de la tyrosino-réaction. V^e Congrès national de la tuberculose (section biologie), *Revue de la tuberculose*, 3^e série, t. IV, n^o 4, 1923.

FIESSENGER (N.) et BLUM (G.). — Tyrosino-réaction des crachats et protéase leucocytaire. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 16 février 1923.

FIESSINGER (N.) et MARIE (P.-L.). — Les ferments protéolytiques des leucocytes dans les exsudats. *Mémoires de la Société de biologie*, 29 mai 1909.

— Le ferment protéolytique des leucocytes. Technique de sa recherche. Application à la pathologie générale. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, juillet 1909.

MAURIAC (P.). — Les ferments des leucocytes par Noël Fiessinger. Revue des livres. *Journal de médecine de Bordeaux*, 25 novembre 1923.

- BOURQUELOT (E.) et BERTRAND (G.). — Sur les ferments oxydants dans les champignons. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1896, t. III, 97.
- BERTRAND (G.). — Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1896, III, 607.
- HERISSEY. — *Journal de pharmacie et de chimie*, 7^e série, 1919, p. 214 et suiv.
- TROTOT (J.). — Contribution à l'étude de la Tyrosino-réaction dans la tuberculose pulmonaire. Thèse de Paris, 1923.
- DENIGES (G.). — Précis de chimie analytique.
— Nouvelle réaction colorée de la tyrosine. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1900, XI, 550.
- GLEY (E.). — Traité de physiologie.
- STANLEY-RAPER et WORMALL (Arthur). — The tyrosinase. Tyrosino-réaction. *The Biochemical Journal*, 1923, XVII, n^{os} 4 et 5.

